

# EUROPEAN PATENT OFFICE

## Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 03204813  
PUBLICATION DATE : 06-09-91

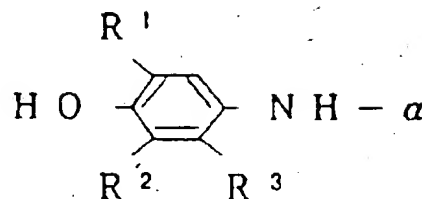
APPLICATION DATE : 20-07-90  
APPLICATION NUMBER : 02193310

APPLICANT : OTSUKA PHARMACEUT FACTORY  
INC;

INVENTOR : KAMISAKO TAKUJI;

INT.CL. : A61K 31/38 A61K 31/40 A61K 31/41  
A61K 31/415 A61K 31/42 A61K 31/495  
A61K 31/50 A61K 31/505 A61K 31/53  
C07D207/34

TITLE : ACTIVE OXYGEN-INACTIVATING  
AGENT



ABSTRACT : PURPOSE: To provide an active oxygen-inactivating agent having a function to inactivate the active oxygen and useful for treating autoimmune diseases such as Behcet disease by incorporating a p-aminophenol derivative as an active ingredient into the agent.

CONSTITUTION: The objective active oxygen-inactivating agent contains 1-70wt.% of a p-aminophenol derivative of the formula (R¹ is lower alkyl; R² is H or lower alkyl, R³ is H or lower alkyl, R² and R³ are combined with each other to form -(CH₂)₄- or -CH=CH-CH=CH-; α is aromatic hetero 5 or 6-cyclic ring, pyrazine-N-oxide ring, etc.) or a salt thereof and, if necessary, a different or excipient such as a conventional filler, extending agent, binder, humectant, disintegrator, surfactant, lubricant, etc. The agent can be prepared into a shape of tablets, pills, solutions, suspensions, emulsions, capsules, injections, suppositories, ointments, etc. The administration amount of the agent is 0.5-500mg/day/kg as the active ingredient compound.

COPYRIGHT: (C)1991, JPO&Japio

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平3-204813

⑬ Int. Cl.

A 61 K 31/38  
31/40

識別記号

ABB

庁内整理番号

7475-4C  
7475-4C  
7431-4C

⑭ 公開 平成3年(1991)9月6日

C 07 D 285/12 E ※  
審査請求 未請求 請求項の数 1 (全8頁)

⑮ 発明の名称 抗活性酸素剤

⑯ 特 願 平2-193310

⑰ 出 願 平2(1990)7月20日

優先権主張 ⑱ 平1(1989)9月27日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 平1-252893  
㉑ 平1(1989)10月13日 ㉒ 日本(JP) ㉓ 特願 平1-267289

㉔ 発 明 者 杉 本 幸 雄 徳島県鳴門市大津町吉永79-1

㉕ 発 明 者 藤 澤 信 孝 徳島県板野郡松茂町中喜来字中瀬西ノ越16-7

㉖ 発 明 者 上 迫 卓 司 徳島県板野郡松茂町広島字南川向51番地の6

㉗ 出 願 人 株式会社大塚製薬工場 徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115

㉘ 代 理 人 弁理士 三 枝 英 二 外2名

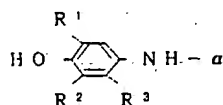
最終頁に続く

明 細 書

発明の名称 抗活性酸素剤

特許請求の範囲

① 一般式



〔式中R<sup>1</sup>は低級アルキル基を示す。R<sup>2</sup>は水素原子又は低級アルキル基を示し、R<sup>3</sup>は水素原子又は低級アルキル基を示すか又はR<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は結合して基<CH<sub>2</sub>><sub>n</sub>又は基<CH=CH-CH=CH-を示す。αは窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子の1～3個を含む芳香族複素5員もしくは6員環基又はピラジン-N-オキシド環基、ピリダジン-N-オキシド環基又はピリミジン-N-オキシド環基を示し、之等の芳香族複素環基は置換基として低級アルキル基、ハロゲン

原子、ラジカル、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基、低級アルコキシ基及びヒドロキシ低級アルキル基から選ばれる1～3個を有していてもよい。但し上記芳香族複素5員もしくは6員環基はチアゾール環基、イソチアゾール環基、ピリジン環基及び1, 3, 5-ドリアジン環基であってはならない。〕

で表わされるp-アミノフェノール誘導体及びその塩から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有することを特徴とする抗活性酸素剤。

発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、生体内で発生する活性酸素を消去する作用を有する抗活性酸素剤に関する。

従 来 の 技 術

従来より、スーパーオキシド、過酸化水素、ヒドロキシラジカル、一重項酸素等の活性酸素は、種々の病理、病態の原因や進展に関与していると

いわれてきた。例えば生体膜の重要な構成要素であるアラキドン酸等が活性酸素による攻撃を受けると過酸化脂質等の炎症因子の産生を誘発したり、生体内で連鎖的に過酸化反応が進行して、生体膜の機能障害が生じたり、組織障害が惹起される。

一方、生体は活性酸素を生成する系を有する一方で、酸化的代謝又は生体防御機構の一つとして、生成された上記活性酸素を消去（代謝失活）する系をも有しており、正常状態では組織障害を招くほどの活性酸素を蓄積することはない。しかしながら、病理時においては、活性酸素の生成が促進される一方で、その消去系の機能が低下する方向にあることが知られている。このため病理時の臓器、組織等にとり、それらの機能改善又は障害進展阻止のための治療剤として抗活性酸素剤が有用であると考えられ、現在、各種の抗活性酸素作用を有する物質が研究提案されている。その具体例としては、例えば $\alpha$ -トコフェロール、フェニル

ブタゾン、D-ベンシラミン、クロフィブレート等が知られている〔日薬理誌 (Jolia pharmacol. japon), 83, 355-362 (1984); 炎症 vol. 5 No. 1, 37-40, winter 1985; 代謝 vol. 25, No. 9 831-841 (1988)等参照〕が、之等の抗活性酸素作用は尚満足できるものではなく、之等に代る新しい抗活性酸素剤の出現が、当業界で要望されている。

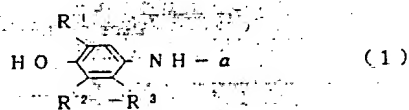
#### 発明が解決しようとする課題

本発明の目的は、上記斯界の要望に合致する新しい抗活性酸素剤を提供することにある。

本発明者らは上記目的より鋭意研究を重ねた結果、本発明者らが先に見いだした喘息、気管支炎、乾癆の如き疾患の治療効果を有する一連のp-アミノフェノール誘導体〔特開昭64-25756号公報〕が、その有する上記薬理作用とは無関係に、上記目的に合致する極めて優れた抗活性酸素作用を有することを見だし、ここに本発明を完成するに至った。

#### 課題を解決するための手段

即ち、本発明は一般式



〔式中 $\text{R}^1$ は低級アルキル基を示す。 $\text{R}^2$ は水素原子又は低級アルキル基を示し、 $\text{R}^3$ は水素原子又は低級アルキル基を示すか又は $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ は結合して基 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 又は基 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ を示す。 $\alpha$ は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子の1～3個を含む芳香族複素5員もしくは6員環基又はピラジン-N-オキシド環基、ピリダジン-N-オキシド環基又はピリミジン-N-オキシド環基を示し、之等の芳香族複素環基は置換基として低級アルキル基、ハロゲン原子、フェニル基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基、低級アルコキシ基及びヒドロキシ低級アルキル

基から選ばれる1～3個を有していてもよい。

但し上記芳香族複素5員もしくは6員環基はチアゾール環基、イソチアゾール環基、ピリジン環基及び1, 3, 5-トリアジン環基であってはいらない。〕

で表わされるp-アミノフェノール誘導体及びその塩から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有することを特徴とする抗活性酸素剤に係わる。

本発明の抗活性酸素剤は、その特有の活性酸素消去作用を利用して、例えばベーチェット病等の自己免疫疾患の治療剤として有効であり、また動脈硬化、虚血性心疾患、脳障害、肝不全、腎不全、白内障、網膜症、各種癌等の活性酸素の関与する各種疾患の治療剤として有用である。

本明細に用いられる各基は以下の通りである。

低級アルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、1,1,1-

ープチル、ペンチル、ヘキシル基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

低級アルコキシ基としてはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を例示できる。

ハロゲン原子としては弗素、塩素、臭素及び沃素原子を例示できる。

低級アルコキシカルボニル基としてはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル基等のアルコキシ部分が炭素数1～6であるアルコキシカルボニル基を例示できる。

ヒドロキシ低級アルキル基としてはヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ

エチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチル、5-ヒドロキシペンチル、2-ヒドロキシペンチル、3-ヒドロキシペンチル、4-ヒドロキシペンチル、6-ヒドロキシヘキシル、2-ヒドロキシヘキシル、3-ヒドロキシヘキシル、4-ヒドロキシヘキシル、1-メチル-2-ヒドロキシエチル、1-メチル-2-ヒドロキシプロピル、1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル、1,1-ジメチル-2-ヒドロキシプロピル等のヒドロキシル基が1個置換した炭素数1～6のアルキル基を例示できる。

窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子の1～3個を含む複素5員もしくは6員環基としてはピロール環基、フラン環基、チオフェン環基、ピラゾール環基、イミダゾール環基、イソキサゾール環基、オキサゾール環基、トリアゾール環基、チアジアゾール環基、オキサジアゾール環基、トリアジン環基、ピラジン環基、ピリ

ミジン環基、ピリダジン環基等を例示でき、その具体的代表例としては、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、5-ピラゾリル、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、1,2,3-トリアゾール-1-イル、1,2,3-トリアゾール-4-イル、1,2,3-トリアゾール-5-イル、1,2,4-トリアゾール-1-イル、1,2,4-トリアゾール-3-イル、1,2,4-トリアゾール-5-イル、1,2,3-チアジアゾール-4-イル、1,2,3-チアジアゾール-5-イル、1,2,4-チアジアゾール-5-イル、1,3,4-チアジア

ゾール-2-イル、1,2,3-オキサジアゾール-4-イル、1,2,3-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、1,3,4-トリアジン-3-イル、1,2,4-トリアジン-5-イル、1,2,4-トリアジン-6-イル、1,2,3-トリアジン-4-イル、1,2,3-トリアジン-5-イル、ピラジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル基等を例示できる。

またピラジン-N-オキシド環基、ピリダジン-N-オキシド環基及びピリミジン-N-オキシド環基の代表例としては、ピラジン-1-オキシド-2-イル、ピラジン-1-オキシド-3-イル、ピリミジン-1-オキシド-2-イル、ピリミジン-1-オキシド-4-イル、ピリミジン-

1-オキシド-5-イル、ピリミジン-1-オキシド-6-イル、ピリダジン-1-オキシド-3-イル、ピリダジン-1-オキシド-4-イル、ピリダジン-1-オキシド-5-イル、ピリダジン-1-オキシド-6-イル基等を例示できる。

本発明抗活性酸素剤の有効成分とする上記一般式(1)で表わされるp-アミノフェノール誘導体は、前記公開公報に記載の方法に従い製造でき、慣用の分離手段により単離精製できる。

また上記誘導体の塩には、該誘導体に常法に従い適当な酸性化合物を付加反応させて得られる医薬的に許容される酸付加塩が包含される。該酸付加塩を形成し得る酸性化合物としては、例えば塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸及びマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸等の有機酸を例示できる。

本発明抗活性酸素剤は、一般的な医薬製剤の形

態で用いられる。該医薬製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、保湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤、賦形剤等を用いて調製される。この医薬製剤としては各種の形態を適宜選択でき、その代表的なものとしては錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)、軟膏剤等を例示できる。錠剤の形態に成型するに際しては、担体として例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、リン酸カリウム、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム等の崩壊剤、

ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド等の界面活性剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。更に錠剤は必要に応じ通常の剥皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠或は二重錠、多層錠等とすることができる。丸剤の形態に成型するに際しては、担体として例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。

坐剤の形態に成型するに際しては、担体として例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセリド等を使用できる。カプセル剤は常法に従い、本発明の抗活性酸素剤有効成分化合物と上記例示の各種担体とを混合し、硬ゼラチンカプセル、軟ゼラチンカプセル等に充填して調整できる。注射剤は殺菌され且つ血液と等張であるのが好ましく、液剤、乳剤、懸濁剤等の注射剤形態に成型するに際しては、希釈剤として例えば水、エチルアルコール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用できる。尚この場合等張性の溶液を調製するに十分な量の食塩、ブドウ糖、グリセリン等を医薬製剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。更に本発

明医薬製剤中には必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を含有させてもよい。ペースト、クリーム及びゲルの形態に成型するに際しては、希釈剤として例えば白色ワセリン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ペントナイト等を使用できる。

本発明の医薬製剤中に含有されるべき一般式

(1)の化合物及び／又はその塩の量は、特に限定されず広範囲から適宜選択されるが、通常全組成物中1～70重量%とするのがよい。

本発明の医薬製剤の投与方法は特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じた方法で投与できる。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤等は経口投与される。注射剤は単独で又はブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更に必要に応じて単独で筋肉内、

皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合は直腸内投与される。

本発明の医薬製剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分化合物の量が1日当たり体重1kg当たり約0.5～500mgとなる量とするのがよく、該製剤は1日に2～4回に分けて投与することができる。

#### 実施例

以下、本発明を更に詳しく説明するため、本発明の抗活性酸素剤の製剤例を実施例として挙げ、次いで薬理試験例を挙げる。

#### 実施例 1

2, 6-ジ-tert-ブチル-4-ピラジニルアミノフェノール	250g
結晶セルロース(日本薬局方品)	30g
コーンスターチ(日本薬局方品)	17g
タルク(日本薬局方品)	2g

コーンスターチ	30g
ステアリン酸マグネシウム	2g

全量	172g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース(「TC-5」、信越化学工業(株)製)	8g
ポリエチレングリコール6000	2.4g
色素	0.6g
二酸化チタン	4.0g
水	85.0g
全量	100g

ステアリン酸マグネシウム(日本薬局方品)	1g
----------------------	----

全量	300g
----	------

有効成分として2, 6-ジ-tert-ブチル-4-ピラジニルアミノフェノールを、1カプセル当たり250mg含有する硬質ゼラチンカプセル(1000個)を、上記処方により調製した。

即ち、各成分を細かく粉末にし、均一混合物となるように充分混和後、所望の寸法を有する経口投与用ゼラチンカプセルに充填して、目的のカプセル剤を調製した。

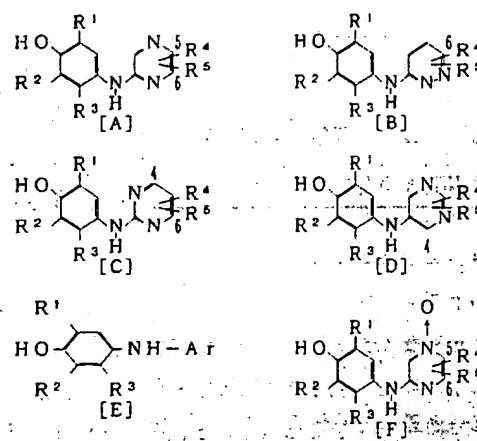
#### 実施例 2

2-N-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)アミノピラジニ-4-オキシド	100g
---	------

結晶性セルロース(「アビセルpH 101、旭化成製」)	40g
-----------------------------	-----

2-N-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)アミノピラジニ-4-オキシド、結晶性セルロース、コーンスターチ及びステアリン酸マグネシウムを混合研磨後、糖衣R8mmのキネで打錠する。得られた錠剤をTC-5、ポリエチレングリコール6000、色素、二酸化チタン及

第 1 表



供試試料	構 造
本発明 1	構造 [A] $R^1 = R^2 = -C(CH_3)_3$ $R^3 = R^4 = R^5 = H$
本発明 2	構造 [F] $R^1 = R^2 = -C(CH_3)_3$ $R^4 = R^5 = H$
本発明 3	構造 [A] $R^1 = R^2 = -CH(CH_3)_2$ $R^3 = R^4 = R^5 = H$

び水からなるフィルムコーティング剤で被覆し、  
上記組成のフィルムコーティング剤を製造した。

## 薬理試験 I

## 「過酸化脂質生成抑制試験」

嶋本らの方法〔嶋本典夫他：フリーラジカルの臨床、vol. 1, 91-95 (1987)〕に従い、雄性ウイスターラット(体重221~365g)をエーテル麻酔下に脱血後、脳を摘出した。脳組織を氷冷下にリン酸緩衝液(pH 7.4)中でホモジネートし、5w/v%ホモジネートを37℃で1時間インキュベートし、自動酸化により生成した脂質過酸化物をオーカワらの方法〔Okawa, H. et al., Anal. Biochem., 95, 351-358 (1979)〕に従い、チオバルビツール酸(TBA)法により測定した。

下記第1表に示す各p-アミノフェノール誘導体(本発明)及び対照としてのBHA及びBHTを被検試料とし、之等はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解して最終濃度2%で用いた。

供試試料	構 造
本発明 4	構造 [A] $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3$ $R^4 = R^5 = H$
本発明 5	構造 [A] $R^1 = -C(CH_3)_3$ $R^2 + R^3 = -(CH_2)_4 -$ $R^4 = R^5 = H$
本発明 6	構造 [A] $R^1 = CH_3$ $R^2 + R^3 = -CH=CH-CH=CH-$ $R^4 = R^5 = H$
本発明 7	構造 [C] $R^1 = R^2 = -C(CH_3)_3$ $R^3 = R^4 = R^5 = H$
本発明 8	構造 [A] $R^1 = R^2 = -C(CH_3)_3$ $R^3 = R^4 = H, R^5 = 5$
本発明 9	構造 [A] $R^1 = R^2 = -C(CH_3)_3$ $R^3 = R^4 = H$ $R^5 = 5-COOCH_3$
本発明 10	構造 [D] $R^1 = R^2 = -C(CH_3)_3$ $R^3 = R^4 = H$ $R^5 = 4-NH_2$
本発明 11	構造 [A] $R^1 = R^2 = -C(CH_3)_3$ $R^3 = R^4 = H$ $R^5 = 6-OCH_3$ [1・1/2フェマル酸塩]
本発明 12	構造 [A] $R^1 = R^2 = -C(CH_3)_3$ $R^3 = R^4 = H$ $R^5 = 6-Cl$
本発明 13	構造 [A] $R^1 = R^2 = -C(CH_3)_3$ $R^3 = R^4 = H$ $R^5 = 5-CH_2OH$

供試試料	構 造
本発明 14	構造 [E] $R^1 = R^2 = -C(CH_3)_3$ $R^3 = H, Ar =$
本発明 15	構造 [E] $R^1 = R^2 = -C(CH_3)_3$ $R^3 = H, Ar =$
本発明 16	構造 [E] $R^1 = R^2 = -C(CH_3)_3$ $R^3 = H, Ar =$
本発明 17	構造 [E] $R^1 = R^2 = -C(CH_3)_3$ $R^3 = H, Ar =$
本発明 18	構造 [E] $R^1 = R^2 = -C(CH_3)_3$ $R^3 = H, Ar =$
本発明 19	構造 [E] $R^1 = R^2 = -C(CH_3)_3$ $R^3 = H, Ar =$
本発明 20	構造 [E] $R^1 = R^2 = -C(CH_3)_3$ $R^3 = H, Ar =$

特開平3-204813 (7)

・BHA…ブチルヒドロキシアニソール

(東京化成(株)製)

・BHT…ブチルヒドロキシトルエン

(東京化成(株)製)

過酸化脂質生成抑制作用は、TBA反応生成物質について、溶媒添加群と比較して%抑制率として表わし、各被検試料の $IC_{50}$ 値及びBHAの $IC_{50}$ 値を基準(1)とした相対値をもって表わした。

得られた結果を下記第2表に示す。

第 2 表

供 試 試 料	$IC_{50}$ (M)	相 対 $IC_{50}$
本 発 明 1	$5.61 \times 10^{-7}$	2.3
本 発 明 2	$4.30 \times 10^{-7}$	3.0
本 発 明 3	$3.85 \times 10^{-7}$	3.4
本 発 明 7	$1.67 \times 10^{-7}$	7.8
本 発 明 8	$5.68 \times 10^{-7}$	2.3
本 発 明 9	$5.82 \times 10^{-7}$	2.2

各供試試料のDPPH還元作用を比較検討した。

この還元作用は吸光度の減少をDPPHラジカルの消去活性の指標として、DPPHラジカル消去活性の $IC_{50}$ 値及びBHAの $IC_{50}$ 値を基準(1)とした時の相対値をもって表わした。

結果を下記第3表に示す。

第 3 表

供 試 試 料	$IC_{50}$ (M)	相 対 $IC_{50}$
本 発 明 1	$1.89 \times 10^{-5}$	2.2
本 発 明 2	$2.72 \times 10^{-5}$	1.5
本 発 明 3	$1.55 \times 10^{-5}$	2.7
本 発 明 4	$1.84 \times 10^{-5}$	2.3
本 発 明 5	$1.96 \times 10^{-5}$	2.1
本 発 明 6	$1.39 \times 10^{-5}$	3.0
本 発 明 7	$1.89 \times 10^{-5}$	2.2
本 発 明 8	$1.87 \times 10^{-5}$	2.2
本 発 明 9	$2.33 \times 10^{-5}$	1.8
本 発 明 10	$2.24 \times 10^{-5}$	1.9

供 試 試 料	$IC_{50}$ (M)	相 対 $IC_{50}$
本 発 明 12	$4.32 \times 10^{-7}$	3.0
本 発 明 13	$4.18 \times 10^{-7}$	3.1
本 発 明 16	$2.30 \times 10^{-7}$	5.7
本 発 明 18	$3.54 \times 10^{-7}$	3.7
BHA	$1.30 \times 10^{-6}$	1
BHT	$9.88 \times 10^{-7}$	1.3

## 薬理試験 II

「1. 1-ジフェニル-2-ピクリルヒドラジル (DPPH) 還元作用試験」

ブロイスらの方法 [Brois, M. S., Nature 181, 1199-1200 (1958)] に従い、0.1 mM DPPHのエタノール溶液 3 ml に、エタノールに溶解した各被検試料 (薬理試験 I と同一記号にて表示) の 0.5 ml 溶液 (但し CCA は蒸留水に、CF は 10% DMSO に溶解した) を添加し、20 分後に 510 nm における吸光度を測定して、

供 試 試 料	$IC_{50}$ (M)	相 対 $IC_{50}$
本 発 明 11	$2.33 \times 10^{-5}$	1.8
本 発 明 12	$1.82 \times 10^{-5}$	2.3
本 発 明 13	$2.11 \times 10^{-5}$	2.0
本 発 明 15	$1.98 \times 10^{-5}$	2.1
本 発 明 16	$1.82 \times 10^{-5}$	2.3
本 発 明 17	$1.79 \times 10^{-5}$	2.3
本 発 明 18	$2.01 \times 10^{-5}$	2.1
本 発 明 19	$2.10 \times 10^{-5}$	2.0
本 発 明 20	$2.10 \times 10^{-5}$	2.0
BHA	$4.14 \times 10^{-5}$	1
BHT	$2.03 \times 10^{-4}$	0.2

以上の結果から明らかな通り、本発明有効成分化合物は、抗活性酸素剤として極めて優れた効果を奏するものであることが判る。

(以 上)

代理人 弁理士 三 枝 英 二



識別記号

庁内整理番号

A 61 K	31/41
	31/415
	31/42
	31/495
	31/50
	31/505
	31/53
C 07 D	207/34
	231/38
	237/20
	239/42
	239/48
	241/16
	241/18
	241/20
	249/04
	253/06
	261/14
	263/48
	271/04
	271/06
	271/10
	285/135

ABX  
ABS  
ACS  
ABL  
ADU  
  
ACV

7475-4 C  
7475-4 C  
7475-4 C  
7252-4 C  
7252-4 C  
7252-4 C  
7252-4 C  
7019-4 C  
8213-4 C  
6529-4 C  
6529-4 C  
6529-4 C  
6529-4 C  
6529-4 C  
8412-4 C  
8412-4 C  
7624-4 C  
7624-4 C  
7624-4 C  
7624-4 C  
7624-4 C

$$Z$$